

## Возможности применения левосимендана в медикаментозной подготовке к коронарному шунтированию больных ишемической болезнью сердца с низкой фракцией выброса левого желудочка

В.П. Газизова, Э.Е. Власова, Е.В. Дзыбинская, В.В. Грамович, О.В. Стукалова, А.А. Ширяев, Р.С. Акчурин

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования:** определить тактику предоперационной медикаментозной подготовки больных ишемической болезнью сердца с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и разной степенью компенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН), изучить возможности использования левосимендана (Л) в этой подготовке.

**Материалы и методы.** Исследовано 82 пациента с тяжелой стенокардией напряжения, многососудистым поражением коронарных артерий, обширным постинфарктным рубцом, ФВЛЖ  $\leq 35\%$ , ХСН и доказанным жизнеспособным миокардом, которым выполнено коронарное шунтирование (КШ). Все пациенты до операции получали длительную стандартную терапию ХСН: петлевой диуретик, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина, бета-блокатор, антагонист альдостерона. В первой, ретроспективной части исследования (39 больных) определяли, какие факторы могут быть ассоциированы с периоперационной острой сердечной недостаточностью (ОСН). Во второй, проспективной части (43 больных) сравнивали исход операции и течение раннего послеоперационного периода у пациентов с компенсированной и некомпенсированной ХСН; вторые дополнительно к стандартной терапии за 2 сут до операции получали Л. Третьей, ретропроспективной частью исследования (37 больных) была оценка этих же показателей у пациентов с некомпенсированной ХСН при разной предоперационной медикаментозной подготовке.

**Результаты.** Статистически значимое прямое влияние на развитие периоперационной ОСН оказал комбинированный признак – венозный застой легких (ВЗЛ) + ортопноэ ( $p < 0,01$ ). Больным с наличием этого признака, т.е. с некомпенсированной ХСН, до операции вводили Л; в этом случае исходы операции и параметры течения раннего послеоперационного периода оказались сходными с таковыми у больных, исходно компенсированных; статистически значимо более высоким был лишь инотропный индекс (ИИ) к моменту окончания операции ( $p = 0,03$ ). Эффект Л подтвержден при анализе больных только с некомпенсированной ХСН: у получавших препарат значимо ( $p < 0,05$ ) меньшими были ИИ, длительность инотропной поддержки, время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и госпитальный койко-день.

**Заключение.** У кандидатов на КШ с низкой ФВЛЖ и некомпенсированной ХСН целесообразно дооперационное применение Л; это улучшает исход операции и течение раннего послеоперационного периода.

*Ключевые слова:* сердечная недостаточность, синдром низкого сердечного выброса, коронарное шунтирование, левосимендан, инотропный индекс.

*Для цитирования:* Газизова В.П., Власова Э.Е., Дзыбинская Е.В. и др. Возможности применения левосимендана в медикаментозной подготовке к коронарному шунтированию больных ишемической болезнью сердца с низкой фракцией выброса левого желудочка. Терапевтический архив. 2020; 92 (1): 43–48. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000492

## The possibilities of using levosimendan in medical preparation to Coronary Artery Bypass Grafting in coronary artery disease patients with low left ventricular ejection fraction

V.P. Gazizova, E.E. Vlasova, E.V. Dzybinskaya, V.V. Gramovich, O.V. Stukalova, A.A. Shiryayev, R.S. Akchurin

A.L. Myasnikov Institute of Cardiology of National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

**Aim:** to work out an approach of preoperative drug preparation for CAD patients with low LVEF and varying degrees of compensation for CHF, to study the possibility of using levosimendan (L) in this preparation.

**Materials and methods.** We studied 82 patients with severe angina pectoris, multivascular coronary disease, extensive postinfarction zone, LVEF  $\leq 35\%$ , chronic heart failure and proven viable myocardium, which performed CABG. All patients received long-term standard CHF therapy before surgery: loop diuretic, ACE/ARA, beta-blocker, aldosterone antagonist. In the first, retrospective part of the study (39 pts), it was determined which factors could be associated with perioperative AHF. In the second, prospective part (43 pts), the course of the operation and the early postoperative period in patients with compensated and uncompensated heart failure were compared; uncompensated pts received L 2 days before surgery in addition to standard therapy. The third, retro-prospective part of the study (37 pts) was the assessment of operation outcome in patients only with uncompensated pre-operative CHF, but with different preoperative drug preparation.

**Results.** Statistically significant direct influence on the perioperative AHF development was provided by the combined clinical sign – venous pulmonary congestion+orthopnea ( $p < 0,01$ ). Patients with this sign presence, i.e. with uncompensated CHF, were infused with L before surgery; in this case the operation outcomes and the early postoperative period were similar to those in patients initially compensated; the only significantly different parameter was the Vasoactive Inotropic Score (VIS) at the end of the surgery ( $p = 0,03$ ). The effect of L was confirmed in the analysis of patients only with uncompensated CHF: those receiving L had significantly ( $p < 0,05$ ) lower VIS, inotropic support duration, time spent in ICU and hospital stay.

**Conclusion.** For CABG candidates with low LVEF and uncompensated CHF preoperative use of levosimendan is advisable; it improves the operation outcome and the course of the early postoperative period.

*Keywords:* heart failure, low cardiac output syndrome, coronary bypass surgery, levosimendan, Vasoactive Inotropic Score.

*For citation:* Gazizova V.P., Vlasova E.E., Dzybinskaya E.V., et al. The possibilities of using levosimendan in medical preparation to Coronary Artery Bypass Grafting in coronary artery disease patients with low left ventricular ejection fraction. Therapeutic Archive. 2020; 92 (1): 43–48. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000492

ВЗЛ – венозный застой легких  
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
 ИИ – инотропный индекс  
 ИК – искусственное кровообращение  
 КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка  
 КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка  
 КШ – коронарное шунтирование  
 Л – левосимендан  
 ЛКА – левая коронарная артерия  
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
 ОСН – острая сердечная недостаточность

СД – сахарный диабет  
 СДЛА – систолическое давление в легочной артерии  
 СНСВ – синдром низкого сердечного выброса  
 Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы  
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
 ХСНкомп – компенсированная ХСН  
 ХСНнекомп – некомпенсированная ХСН  
 ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
 ЭхоКГ – эхокардиография  
 VNP – мозговой натрийуретический пептид

Обсуждение вопроса о необходимости коронарного шунтирования (КШ) у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) привело к пониманию того, что реваскуляризация решает проблему тяжелой стенокардии и продолжающейся гибернации, улучшает качество жизни, а главное – улучшает отдаленный прогноз [1–4]. Важно, что позитивный эффект КШ доказан даже в отсутствие явного прироста ФВЛЖ после операции.

Актуальной остается разработка такого алгоритма дооперационной диагностики и подготовки кандидатов на КШ с низкой ФВЛЖ, который мог бы прогнозировать исходы операции и рекомендовать соответствующую медикаментозную и немедикаментозную дооперационную подготовку. Пока эта проблема не имеет единого решения; часть больных, не получивших должной подготовки, имеет осложненный периоперационный период, а части больным и вовсе отказывают в оперативном лечении, опасаясь высокого риска синдрома низкого сердечного выброса (СНСВ).

Наибольший риск развития периоперационной острой сердечной недостаточности (ОСН) имеют пациенты с некомпенсированной до операции хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Длительная терапия рекомендованными для лечения ХСН препаратами способна снизить этот риск, однако ее полная компенсация не всегда достижима. В таком случае требуются дополнительные меры, способные уменьшить проявления ХСН и снизить риск СНСВ [5, 6]. Применение инотропных препаратов, как известно, ассоциировано с увеличением риска смерти [7, 8]. С 2000-х годов для лечения и профилактики ОСН стали применять

левосимендан (Л). На основании накопленных данных сформировано три европейских консенсуса, в которых предлагается введение Л на разных этапах хирургии, в том числе повторно [9–11]. Исследования, доказавшие эффективность Л, включают небольшое число больных и являются разнородными, что не позволяет, несмотря на доказанную эффективность, включить введение препарата в официальные рекомендации [12, 13]. Все больше данных накапливается в пользу дооперационного введения Л. Однако нет единого подхода, когда именно и кому начинать инфузию Л.

Целью данной работы явилось определение тактики предоперационной медикаментозной подготовки больных ишемической болезнью сердца с низкой ФВЛЖ и разной степенью компенсации ХСН и изучение возможности использования Л в этой подготовке.

## Материалы и методы

В исследование включено 82 пациента со стенокардией напряжения II–IV функционального класса (согласно Канадской классификации), многососудистой коронарной болезнью, обширным постинфарктным рубцовым поражением, доказанным жизнеспособным миокардом, ФВЛЖ  $\leq 35\%$  и ХСН. Всем больным в период 2013–2018 гг. на базе отдела сердечно-сосудистой хирургии выполнено КШ с искусственным кровообращением (ИК). Все пациенты до операции получали длительную стандартную терапию ХСН: петлевой диуретик, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина, бета-блокатор, антагонист альдостерона.

В первой, ретроспективной части исследования рассмотрено 39 больных. Целью было определить, какие предоперационные клинические и инструментальные факторы ассоциированы с развитием неблагоприятного исхода операции и присутствует ли среди этих факторов некомпенсированная ХСН (ХСНнекомп). С учетом малого числа больных и нулевой смертности, неблагоприятным исходом считали комбинированную конечную точку, отражающую развитие периоперационной ОСН; критериями ее были высокий ( $\geq 10$ ) инотропный индекс (ИИ) к концу операции и длительная (более 48 ч) инотропная поддержка. В качестве факторов рассматривались пол, возраст старше 65 лет, сахарный диабет (СД), поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА)  $>30$  мм рт. ст., а также комбинированный клинический признак, отражающий ХСНнекомп – венозный застой легких (ВЗЛ) в сочетании с ортопноэ.

### Сведения об авторах:

*Власова Элина Евгеньевна* – к.м.н., с.н.с. отд. сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2925-244X

*Дзыбинская Елена Владимировна* – д.м.н., с.н.с. отд. анестезиологии и защиты миокарда НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1849-442x

*Грамович Владимир Владимирович* – к.м.н., н.с. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3292-0912

*Стукалова Ольга Владимировна* – к.м.н., с.н.с. лаб. МР-томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8377-2388

*Ширяев Андрей Андреевич* – д.м.н., проф., руководитель лаб. микрохирургии сердца и сосудов отд. сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2105-8258

*Акчурина Ренат Сулейманович* – акад. РАН, проф., зам. ген. директора по хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, руководитель отд. сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2105-8258

### Контактная информация:

*Газизова Виктория Петровна* – аспирант отд. сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, тел.: 8(925)710-64-49, e-mail: viktorii.barkar@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2904-2883

Во второй, проспективной части исследования рассмотрено 43 пациента. Целью было определить, оказывает ли ЛП позитивный эффект на результаты КШ у больных с ХСНнекомп. Непосредственно перед операцией оценивался эффект стандартной терапии ХСН: проводились сбор жалоб, тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ), рентгенография органов грудной клетки, определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) [на иммунолюминесцентном анализаторе Architect i1000 Abbott (USA), диапазон измерений 20–1000 пг/мл], эхокардиография (ЭхоКГ). Опираясь на полученные результаты первого этапа, больных распределяли по наличию признака плохого исхода, т.е. комбинированного клинического признака, отражающего ХСНнекомп (ортопноэ + ВЗЛ). Пациенты, у которых этот признак определялся, расценивались как не достигшие компенсации ХСН на стандартной терапии (группа ХСНнекомп,  $n=23$ ). Пациенты, у которых ни ортопноэ, ни ВЗЛ не выявлялись, расценивались как достигшие компенсации ХСН [группа компенсированной ХСН (ХСНкомп),  $n=20$ ]. В схему предоперационной медикаментозной подготовки больных группы ХСНнекомп включен Л: препарат вводился за 2–3 сут до КШ в виде 24-часовой инфузии со скоростью 0,05–0,1 мкг/кг/мин в суммарной дозе 12,5 мг. Через сутки после окончания инфузии оценивался ответ на его введение: клинический статус, BNP, параметры ЭхоКГ – ФВЛЖ, конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) и конечный систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ) в 2D-режиме, СДЛА. Сравнивались непосредственный результат КШ и параметры течения раннего послеоперационного периода в обеих группах. За конечные точки взяты: ОСН на разных этапах хирургии (определяемой согласно классификации периоперационной ОСН), ИИ к концу операции и к концу первых послеоперационных суток, длительность инотропной поддержки, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), госпитальный койко-день.

В третьей, ретроспективно-проспективной части исследовали 37 больных. Цель ее была та же, что и на втором этапе; для этого изучалось течение раннего послеоперационного периода только у больных с признаками ХСНнекомп до операции (ортопноэ и ВЗЛ); одним из них вводился Л, другим – нет. Первые представлены больными в группе ХСНнекомп проспективного исследования ( $n=23$ ), вторые – только той частью больных ретроспективного исследования, у которых перед операцией сохранялись ортопноэ и ВЗЛ (группа Р,  $n=14$ ). Оценивались те же конечные точки, что и на втором этапе.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 7.0. Оценку связи между факторами, ассоциированными с ОСН, осуществляли при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона.

## Результаты

Анализ выбранных факторов показал, что статистически значимое прямое влияние на развитие периоперационной ОСН оказывал комбинированный признак – ВЗЛ+ортопноэ ( $p<0,01$ ). У больных с сохранившимися до операции признаками ХСНнекомп риск развития периоперационной ОСН оказался в 1,9 раза выше, чем у больных с ХСНкомп. Для того чтобы предотвратить развитие комбинированной конечной точки у одного больного, необходимо устранить фактор риска у двух больных (табл. 1, 2).

Дооперационная характеристика больных второго этапа исследования представлена в табл. 3.

**Таблица 1. Клиническая характеристика больных**

Показатель	КШ 2013–2016 гг. ( $n=39$ )		$p$
	достигнута конечная точка ( $n=22$ )	не достигнута конечная точка ( $n=17$ )	
Возраст, лет	61±9	60±10	0,19
Мужчины, $n$ (%)	16 (73)	16 (94)	0,6
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27±3	28±3,5	0,7
Стенокардия напряжения, $n$ (%)			
II	4 (18)	3 (18)	0,6
III	15 (68)	10 (59)	0,3
IV	3 (14)	4 (23)	0,6
СД, $n$ (%)	5 (23)	2 (12)	>0,05
Стеноз ствола ЛКА, $n$ (%)	7 (32)	4 (23,5)	>0,05
Syntax Score, баллы	41±7	42±6	>0,05

*Примечание.* Здесь и далее: ИМТ – индекс массы тела.

**Таблица 2. Факторы, ассоциированные с периоперационной ОСН**

	Относительный риск	95% ДИ	NNT
Комбинированный признак – ортопноэ + ВЗЛ	1,905	1,218–2,978	2,368

*Примечание.* NNT – number needed treatment.

**Таблица 3. Клинико-инструментальная характеристика больных**

Показатель	ХСНнекомп ( $n=23$ )	ХСНкомп ( $n=20$ )	$p$
Возраст, лет	60±6	64±8	0,05
Мужчины, $n$ (%)	20 (81)	17 (85)	0,6
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29±4	28±3	0,5
Стенокардия напряжения, $n$ (%)			
II	4 (17)	4 (20)	0,7
III	16 (70)	13 (65)	0,7
IV	3 (13)	3 (15)	0,1
Т6МХ, м	237±36	331±44	<b>0,03</b>
BNP, пг/мл	284 (163; 598)	150 (112; 210)	<b>0,04</b>
СД, $n$ (%)	8 (35)	6 (30)	>0,05
Стеноз ствола ЛКА, $n$ (%)	7 (30)	7 (35)	>0,05
ФВЛЖ, %	31±4	34±1	0,1
КДО ЛЖ, мм	214 (180; 260)	160 (152; 210)	0,05
КСО ЛЖ, мм	153 (110; 185)	101 (90; 110)	0,03
СДЛА, мм рт. ст.	35 (25; 41)	30 (25; 32)	0,2
МРТ сердца: % рубца	20 (12; 32)	21 (14; 42)	0,6
Syntax Score, баллы	43±6	41±6	>0,05

*Примечание.* МРТ – магнитно-резонансная томография.

**Таблица 4. Госпитальные результаты проспективного этапа исследования**

Параметр	ХСНнекомп (n=23)	ХСНкомп (n=20)	<i>p</i>
ОСН, <i>n</i> (%)			
предперфузионная	5 (22)	2 (10)	0,2
перфузионная	0	0	
постперфузионная	12 (52)	8 (40)	0,5
ИИ к концу операции	5,0 (5;10)	5,0 (4; 5)	<b>0,03</b>
ИИ к концу 24 ч	4,5 (4; 8)	3,0 (0; 7)	0,2
Длительность инотропной поддержки, ч	68,0 (19; 113)	68,0 (2; 120)	0,9
Длительность ИВЛ, ч	8,0 (6; 18)	7,5 (6; 16)	0,8
Пребывание в ОРИТ, ч	45,0 (45; 48)	44,5 (44; 48)	0,6
Госпитальный койко-день	9,0 (7; 10)	9,5 (7; 11)	0,4

**Таблица 5. Госпитальные результаты ретропроспективного этапа исследования**

Показатель	Группа Р (n=14)	Группа ХСНнекомп п (n=23)	<i>p</i>
ОСН, <i>n</i> (%)			
предперфузионная	1 (7)	5 (22)	0,3
перфузионная	2 (14)	0	<b>0,1</b>
постперфузионная	14 (100)	12 (52)	<b>0,002</b>
ИИ к концу операции	10 (8; 13)	5 (5; 10)	<b>0,008</b>
ИИ к концу 24 ч	10 (8; 12)	4,5 (4; 8)	<b>0,0008</b>
Длительность инотропной поддержки, ч	91 (14; 120)	68 (19; 113)	<b>0,008</b>
Длительность ИВЛ, ч	7 (6; 26)	8 (6; 18)	0,7
Пребывание в ОРИТ, ч	72 (46; 108)	45 (45; 48)	<b>0,009</b>
Госпитальный койко-день	12 (10; 14)	9 (7; 10)	<b>0,001</b>

Через сутки после введения Л отмечено снижение уровня ВНР с 284 (163; 598) до 139 (71; 226) пг/мл ( $p=0,03$ ), прирост ФВЛЖ, измеренной в 2D-режиме – с  $31 \pm 4$  до  $32 \pm 5\%$  ( $p=0,05$ ) и снижение уровня СДЛА – с 35 (25; 41) до 26 (21; 39) мм рт. ст. ( $p=0,01$ ).

Анализ конечных точек показал различие между группами лишь по значению ИИ к моменту окончания операции: он был статистически значимо выше у больных с исходными признаками ХСНнекомп, получивших Л ( $p=0,03$ ); однако к концу первых послеоперационных суток различия уже не определялись. Несмотря на потребность в больших дозах инотропных препаратов, развития перфузионной ОСН у этих больных не наступило. Различий между группами в частоте развития периоперационной ОСН не было. Преимущественной формой периоперационной ОСН являлась постперфузионная; клинически она представляла собой стойкую зависимость от инотропов, но не развернутую картину гемодинамической катастрофы. Различий между группами в остальных параметрах, взятых за конечные точки, не оказалось (табл. 4).

Анализ результатов КШ исключительно у больных с некомпенсированной до операции ХСН показал, что у больных, получивших Л, значимо меньшими были ИИ, длительность инотропной поддержки, время пребывания в ОРИТ и госпитальный койко-день. ОСН в предперфузионном периоде встречалась одинаково часто. Нельзя не отметить выявленную тенденцию ( $p=0,1$ ) к более частому развитию чрезвычайно важной конечной точки – ОСН при отлучении от ИК (так называемой перфузионной ОСН) – в ретроспективной группе больных с ХСНнекомп, получивших до операции только стандартную терапию. Постперфузионная ОСН также достоверно чаще встречалась у больных ретроспективной группы ( $p=0,002$ ; табл. 5).

## Обсуждение

Рассматриваемая нами категория больных имеет благоприятный прогноз жизни и в то же время высокий риск самого вмешательства. Основным осложнением, утяжеляющим течение раннего послеоперационного периода и восстановления, является синдром низкого сердечного выброса (СНСВ). Одним из значимых факторов риска СНСВ оказывается некомпенсированная до операции ХСН [14].

При исследовании факторов риска периоперационной ОСН сделан акцент на клинический признак ХСНнекомп – сочетание ортопноэ и рентгенологически подтвержденного застоя в малом круге кровообращения, предположив влияние этого признака на неблагоприятный исход.

В исследуемой когорте это влияние убедительно показано: при ХСНнекомп периоперационная ОСН развивалась в 1,9 раза чаще [относительный риск 1,905, 95% доверительный интервал 1,218–2,978]. Простой, на наш взгляд, диагностический алгоритм поможет в обычной клинической практике выделить из кандидатов на КШ с низкой сократительной функцией левого желудочка больных особенно высокого риска и определить тактику предоперационной подготовки. Проводя проспективное исследование, мы применили этот алгоритм для формирования групп. Оценивая уже ретроспективно дооперационный уровень ВНР, выявлены достоверно более высокие его значения у больных с ХСНнекомп ( $p=0,04$ ), диагностированной клинически. Такие же достоверные различия обнаружены в результатах Т6МХ. Представляется логичным дополнение критериев ХСНнекомп этими показателями в будущем. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимального интегрального маркера, предсказывающего высокий риск СНСВ.

Поиск оптимального инотропного воздействия при открытых операциях у больных высокого риска активно продолжается. Такое воздействие должно быть безопасным, минимально инвазивным, не должно ухудшать прогноз; идеальным было бы его относительно пролонгированное действие без постоянной инфузии. Во многом отвечает этим критериям Л, однако доказательная база его эффективности в различных когортах недостаточна. Наиболее часто Л вводят непосредственно перед началом ИК. Исследования, которые описывали бы применение Л у больных с низкой ФВЛЖ за 2–3 сут до КШ, нам не встречались [15, 16].

В нашем отделении на дооперационную медикаментозную подготовку больных с ХСН уделяется особое внимание. С 1990-х годов всем без исключения отобранном на КШ больным с низкой ФВЛЖ назначается стандартная терапия ХСН. Оценка эффекта терапии и ее коррекция проводится кардиологом; он же принимает решение о сроках операции. Опыт показал, что у большей части больных на фоне стандартной терапии признаки некомпенсированной ХСН сохраняются; в этом случае риск хирургической летальности



и опасных осложнений на всех этапах операции (прекардиотомном, кардиотомном и посткардиотомном) существенно повышается, послеоперационное восстановление удлиняется, а стоимость лечения значительно возрастает. Мы предположили, что если больным, не достигшим клинической компенсации ХСН на фоне длительной стандартной терапии, перед операцией дополнительно ввести инодилатор, обладающий кардиопротективным действием и имеющий подходящую продолжительность действия, то можно улучшить исход.

Ожидаемый успех применения Л реализуется благодаря его механизмам действия: положительного инотропного – за счет увеличения чувствительности сократительных белков кардиомиоцитов к внутриклеточной концентрации кальция, кардиопротективного – за счет способности открывать митохондриальные К-каналы кардиомиоцитов и вазодилатирующего – за счет действия на АТФ-зависимые калиевые каналы в гладких мышцах сосудистой стенки. Л не увеличивает потребность миокарда в кислороде, может сочетаться с бета-блокаторами и со всеми препаратами для лечения сердечной недостаточности, а также образует активный метаболит, действие которого сохраняется до 7–9 сут [17]. Наше предположение о возможной пользе Л в снижении риска периоперационной ОСН основывалось на знании об основных эффектах и фармакодинамике препарата.

Решение о назначении Л принимал кардиолог; инфузия не предполагала болюса, так как препарат имеет дозозависимое действие и высокую частоту побочных эффектов при быстрой инфузии. Временной интервал для введения выбран с учетом знаний о сроках и максимуме действия Л (48–72 ч от окончания инфузии). При таком способе введения мы не столкнулись со значимыми осложнениями; лишь в 2 случаях развилась гипотония, скорректированная снижением скорости инфузии, без подключения норадреналина. Можно отметить, что эффект Л отчетливо проявлялся в уменьшении одышки, снижении уровня BNP, СДЛА и приросте ФВЛЖ,

что отражало уменьшение клинических проявлений сердечной недостаточности.

Полученные нами результаты проспективного этапа исследования привели к выводу о том, что включение Л в дооперационную подготовку больных с низкой ФВЛЖ и некомпенсированной ХСН весьма оправдано; в данном случае у этой наиболее тяжелой категории больных можно ожидать результатов хирургического лечения, близких к таковым у больных, клинически компенсированных.

Эффективность Л в дооперационной подготовке больных с низкой ФВЛЖ и некомпенсированной ХСН была подтверждена при проведении дополнительного сравнительного анализа. Больные, которым подготовка Л проведена, нуждались в инотропной поддержке реже, ее дозы и длительность были меньшими, так же как пребывание в ОРИТ и госпитальный койко-день; все различия получили статистическую значимость. Постперфузионная ОСН встречалась достоверно чаще в группе стандартной терапии.

## Заключение

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что клинический признак, отражающий некомпенсированную ХСН – ортноз в сочетании с ВЗЛ – ассоциирован с высоким риском развития неблагоприятного исхода КШ. Это основывает попытки усиления предоперационной подготовки таких больных дополнительным инотропным воздействием. Включение левосимендана в схему медикаментозной подготовки к КШ у больных с низкой ФВЛЖ и некомпенсированной ХСН улучшает ранние результаты операции. Подобный подход к использованию препарата может быть рассмотрен и в других ситуациях – при КШ в сочетании с аневризмом левого желудочка, при КШ в сочетании с реконструкцией клапанов сердца, а также у категории больных с умеренно сниженной ФВЛЖ (35–45%).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1511-20. doi: 10.1056/NEJMoa.1602001
- Elefteriades JA, Tolls G, Levi E. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state. *Am Coll Cardiol*. 1993 Nov;22(5):1411-7. doi: 10.1016/0735-1097(93)90551-b
- Kim RW, Ugurlu BS, Tereb DA, Wackers FJ, Tellides G, Elefteriades JA. Effect of left ventricular volume on results of coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2000 Dec;86:1261-4. doi: 10.1016/S0002-9149(00)01216-9
- Samady H, Elefteriades JA, Abbott BG, Mattera JA, Pherson CA, Wackers FJ. Failure to improve left ventricular function after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy is not associated with worse outcome. *Circulation*. 1999 Sep 21;100(12):1298-304.
- Mebazaa A, Pitsis AA, Rudiger A, Toller W, Longrois D, Ricksten S-E, et al. Clinical review: Practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Critical Care*. 2010;14:201. doi: 10.1186/cc8153
- Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Ikonomidis JS, Christakis GT, David TE. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996 Jul;112(1):38-51. doi: /10.1016/S0022-5223(96)70176-9
- O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: Insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J Volume*. 1999 July 1:78-86. doi.org/10.1016/S0002-8703(99)70250-4
- Nielsen DV, Torp-Pedersen C, Skals RK, et al. Intraoperative milrinone versus dobutamine in cardiac surgery patients: a retrospective cohort study on mortality. *Crit Care*. 2018 Feb 26;22(1):51. doi: 10.1186/s13054-018-1969-1
- Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, Bruno G, et al. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24(1):51-7. doi: 10.1053/j.jvca.2009.05.031
- Toller W, Heringlake M, Guarracino F, et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int J Cardiol*. 2015; 184:323-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.022
- Nieminen MS, Altenberger J, Ben-Gal T, Böhrer A, Comin-Colet J, et al. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: clinical evidence, practical considerations, and perspectives: an expert panel consensus. *Int J Cardiol*. 2014 Jun 15;174(2):360-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.111
- Рыбка М.М., Лобачева Г.В. Левосимендан – первые 10 лет в клинической практике. *Анестезиология и реаниматология*. 2015;60(5):80-4 [Rybka MM, Lobacheva GV. Levosimendan – the first 10 years in clinical practice. *Anesteziologya i reanimatologiya*. 2015;60(5):80-4 (In Russ.)].
- Cholley B, Caruba T, Grosjean S, Amour J, Ouattara A, et al. Effect of Levosimendan on Low Cardiac Output Syndrome in Patients With Low Ejection Fraction Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With

- Cardiopulmonary Bypass. The LICORN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Aug 8;318(6):548-56. doi:10.1001/jama.2017.9973
14. Островский Ю.П. Хирургия сердца. М.: Медицинская литература, 2007: 501-502 [Ostrovskii YuP. Khirurgiya serdtsa. Moscow: Med Lit, 2007: 501-502 (In Russ.)].
  15. Кричевский Л.А., Рыбаков В.Ю., Гусева О.Г. и др. Применение левосимендана в кардиоанестезиологии. *Общая реаниматология*. 2011;7(4):60 [Krichevsky LA, Rybakov VY, Guseva OG, et al. Use of Levosimendan in Cardiac Anesthesiology. *General Reanimatology*. 2011;7(4):60 (In Russ.)]. doi: 10.15360/1813-9779-2011-4-60
  16. Павликова Е.П., Александрия Л.Г., Мерай И.А. и др. Инотропная терапия при острой сердечной недостаточности: перспективы применения нового сенситизатора кальциевых каналов – левосимендана. *Клиническая фармакология и терапия*. 2005;14(3):79-84 [Pavlikova EP, Aleksandriya LG, Merai IA, et al. Inotropnaya terapiya pri ostroi serdechnoi nedostatochnosti: perspektivy primeneniya novogo sensitizatora kal'tsievyykh kanalov – levosimendana. *Klin farmakologiya i terapiya*. 2005;14(3):79-84 (In Russ.)].
  17. Пасюга В.В., Ломиворотов В.В., Еременко А.А. Кардиопротективная инотропная терапия – возможности и перспективы применения левосимендана в кардиохирургии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016;13(2):70-7 [Pasyuga VV, Lomivorotov VV, Eremenko AA. Cardiac protective inotropic therapy – opportunities and prospective of using levosimendan in cardiac surgery. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2016;13(2):70-7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-2-70-77>

Поступила 17.09.2019